

# Suomen MRSA-tapausten spa-tyyppien analysointi vuosilta 2009–2017

Joni Malaska

Lääketieteen kandidaatti

Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos

Helsinki 3.9.2018

Pro gradu -tutkielma

[joni.malaska@helsinki.fi](mailto:joni.malaska@helsinki.fi)

Ohjaajat: Outi Lyytikäinen, Laura Lindholm

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos – Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta			
Tekijä – Författare – Author			
Joni Malaska			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
Suomen MRSA-tapausten spa-tyyppien analysointi vuosilta 2009–2017			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages	
Pro gradu -tutkielma	3.9.2018	32	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p><i>Staphylococcus aureus</i> on yleisin sairaalaperäisten infektioiden aiheuttaja. Sen hoitoon käytetään <math>\beta</math>-laktaamiryhmän antibiootteja. MRSA eli metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> on kuitenkin resistentti näille. Eri <i>S. aureus</i> -kantoja voidaan erotella toisistaan spa-tyypityksellä. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Suomen MRSA-tapausten spa-tyyppijakaumaa vuosina 2009–2017 ja onko vuonna 2015 tapahtuneella turvapaikanhakijoiden määrän äkillisellä lisääntymisellä ollut vaikutusta siihen.</p> <p>Tutkimuksen aineisto saatiin Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen ylläpitämästä tartuntatautirekisteristä. Suomen laboratoriot lähettävät kaikista uusista MRSA-tapauksista tiedot tartuntatautirekisteriin. Rekisteristä otettiin tiedot uusista MRSA-tapauksista vuosilta 2009–2017.</p> <p>Vakituisen henkilötunnuksen omaavilla MRSA-tapausten määrä pysyi tasaisena. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla oli 20 MRSA-tapausta vuonna 2014, mutta 2015 oli jo 109 tapausta ja 2016 niitä oli 228. 2017 määrät lähtivät taas laskuun. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla ennen vuotta 2015 yleisimmät spa-tyypit olivat t008, t002 ja t004. Vuodesta 2015 alkaen yleisimmät tyypit olivat kuitenkin t304, t044 ja t386. Vuoden 2015 jälkeen spa-tyypit t304 ja t386 määrät nousivat merkittävästi myös vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksissa. Kyseisillä spa-tyypeillä oli korrelaatio vakituisen ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien välillä. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla kyseisten spa-tyyppien osuus lähti laskuun vuonna 2017, mutta vakituisen henkilötunnuksen omaavilla ne jäivät vielä selvästi koholle. Lisäksi vakituisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyypillä t223 havaittiin selvästi muista spa-tyypeistä poikkeava ikä- ja sukupuolijakauma.</p> <p>Vuonna 2015 Suomen spa-tyyppiprofiilissa tapahtui siis selvä muutos. Vielä jää nähtäväksi kuinka pitkäkestoisia muutokset ovat. 2015 tapahtuneet muutokset spa-tyyppijakaumissa antavat syytä epäillä ainakin osasylliseksi 2015 tapahtunutta turvapaikanhakijoiden määrän äkillistä kasvua. Lisää tutkimusta vielä kaivataan tapahtumien pitkäkestoisten vaikutusten arvioimiseksi sekä yleisesti maahanmuuton vaikutuksista MRSA-kantoihin.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
MRSA, Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , refugees			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet) <a href="https://ethesis.helsinki.fi/">https://ethesis.helsinki.fi/</a>			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1	Johdanto	1
1.1	MRSA eli metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i>	1
1.2	MRSA:n spa-tyypitys ja muut tyypitysmenetelmät	3
1.3	MRSA Euroopassa ja Suomessa	4
1.4	Pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden mikrobilääke resistentit bakteerit	5
1.5	Tutkimuksen tavoitteet ja tutkimuskysymys	6
2	Aineisto ja menetelmät	6
2.1	Aineiston keruu ja analysointi	6
3	Tulokset	8
3.1	MRSA-tapausten esiintyvyys Suomessa vuosina 2009–2017	8
3.2	MRSA-tapausten sukupuoli- ja ikäjakauma vuosina 2009–2017	10
3.3	Yleisimmät spa-tyypit MRSA-tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut väliaikainen henkilötunnus	13
3.4	Yleisimmät spa-tyypit MRSA-tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut vakituinen henkilötunnus	14
3.4.1	Spa-tyyppi t223 muutokset MRSA-tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut vakituinen henkilötunnus	15
3.5	Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien yleisimpien spa-tyyppien vaikutus vakituisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyyppiin	17
3.5.1	Spa-tyyppi t304	17
3.5.2	Spa-tyyppi t044	18
3.5.3	Spa-tyyppi t386	19
3.6	Muut merkittävät erot vakituisen ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyyppijakaumissa	21
3.6.1	MRSA-tapausten spa-tyyppi t172	21
4	Pohdinta	21
4.1	Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten lisääntyminen vuonna 2015	21
4.2	Kantaväestön spa-tyyppi t223	23
4.3	Suomen spa-tyyppijakauma verrattuna Eurooppaan	24
4.4	Spa-tyypit t304 ja t386	24
4.5	Tutkielman rajoitteet	25
4.6	Johtopäätökset ja jatkotutkimuksen tarve	27
4.7	Eettiset kysymykset	28
	Lähdeluettelo	29

# 1 Johdanto

## 1.1 MRSA eli metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* on gram-positiivinen kokki, jota esiintyy noin 20 %:lla väestöstä nenänielussa oireettomana (1). Se voi kuitenkin myös aiheuttaa useita erilaisia infektioita ihmisissä. Yleisimmin infektiot ovat ihon ja pehmytkudoksen infektioita, mutta se voi aiheuttaa myös vakavia infektioita, kuten osteomyeliittia, endokardiittia ja niveltulehduksia (2). *S. aureus* on yleisin sairaalainfektoiden aiheuttaja (3). Sitä esiintyy lisäksi laajasti myös muilla eläimillä, kuten hevosilla, lampaila ja naudoilla (4).

MRSA on *Staphylococcus aureus* bakteeri, jolle on kehittynyt resistenssi metisilliinille. Metisilliiniä ei ole enää pitkään aikaan ollut kliinisessä käytössä mikrobilääkkeenä, mutta nimi MRSA on silti jäänyt käyttöön. Metisilliiniresistenssin lisäksi resistenssimekanisminsa vuoksi MRSA on resistentti käytännössä kaikille  $\beta$ -laktaameille, lukuun ottamatta uusimpia kefalosporiineja. Resistenssi yleisimmin kehittyy, kun *S. aureus* saa *mecA*-geenin. Kyseinen geeni koodaa muuntunutta versiota penisilliiniä sitovasta proteiinista (PBP2a), jolloin  $\beta$ -laktaamiantibiootit eivät pääse sitoutumaan siihen. *mecA*-geeni voi siirtyä kannasta toiseen liikkuvan DNA elementin SCCmec (Staphylococcal cassette chromosome) avulla. Metisilliinille herkillä kannoilla ei ole lainkaan *mecA*-geeniä (4, 5). Mikrobilääkeresistenttien *Staphylococcus aureus* -kantojen aiheuttamiin infektioihin on huomattu liittyvän selvästi suurempi kuolleisuus verrattuna mikrobilääkkeille herkkien kantojen aiheuttamiin vastaaviin infektioihin (6).

*Staphylococcus aureus* -infektioihin käytetään ensisijaisesti  $\beta$ -laktaamiantibiootteja. Kyseiset antibiootit ovat erittäin tehokkaita ja hyviä, mikäli potilaan *S. aureus*-kanta on niille herkkä (2, 7). Kuten edellä mainittiin, MRSA on näille kuitenkin resistentti. Tällöin yleisimmäksi ensisijaiseksi mikrobilääkkeeksi

on valikoitunut vankomysiini. Vankomysiinihoito ei kuitenkaan ole ongelmaton. Vankomysiinin teho *S. aureukseen* ei useinkaan ole niin hyvä kuin  $\beta$ -laktaameilla. Vankomysiini on myös erittäin nefrotoksinen ja sen terapeuttinen leveys on kapea. Näin ollen hoidon aikana on seurattava tarkasti vankomysiinipitoisuuksia verestä. Se on myös annosteltava suonensisäisesti, mikä myös osaltaan vaikeuttaa hoitoa ja altistaa komplikaatioille (2, 7, 8). Vankomysiinin käyttö myös lisää riskiä vankomysiinille resistenttien kantojen muodostumiselle (7). Myös daptomysiiniä ja linetsolidia on käytetty MRSA:n hoitoon riippuen infektiosta ja potilaskohtaisista tekijöistä. Näilläkin mikrobilääkkeillä on omat haasteensa ja ongelmansa MRSA:n hoidossa (8). Uusia mikrobilääkkeitä kehitetään jatkuvasti MRSA:n hoitoon, mutta niidenkään teho ja turvallisuus ei toistaiseksi yllä  $\beta$ -laktaameja vastaavalle tasolle (7, 8).

MRSA on aiemmin esiintynyt pääasiassa sairaaloissa sekä pitkäaikaishoitolaitoksissa. Etenkin pitkäaikaishoitolaitosten on havaittu toimivan eräänlaisina varastoina mikrobilääkeresistenteille bakteerikannoille. 1990-luvulta lähtien MRSA:ta on kuitenkin esiintynyt enenevässä määrin myös sairaaloiden ulkopuolella, henkilöillä, joilla ei ole mitään selvää yhteyttä sairaalamaailmaan (9). Näillä niin sanotuilla avohoidon MRSA-tapauksilla on omat tyyppipiirteensä. Avohoidon MRSA-kannat ovat sairaalalähtöisiä MRSA-kantoja useammin herkkiä muille mikrobilääkkeille kuin  $\beta$ -laktaameille, kun taas sairaalalähtöiset kannat ovat useammin moniresistenttejä kantoja (10). Avohoidon MRSA-kannoilla on tyypillisesti myös erilaiset SCCmec elementit verrattuna sairaalalähtöisiin kantoihin. Lisäksi avohoidon MRSA-kannoilla virulenssitekijä Panton-Valentine leukosidiini (PVL) on huomattavasti yleisempi verrattuna sairaalalähtöisiin kantoihin (10, 11). PVL-toksiinin esiintyvyyden on huomattu linkittyvän avohoidon *S. aureus* -kantojen vaikeisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin (12). Avohoidossa esiintyvillä kannoilla ja sairaalalähtöisillä kannoilla on havaittu olevan omat yleisimmät spa-tyypinsä. Yleisimmissä spa-tyypeissä on näiden välillä myös päällekkäisyyttä, mutta selviä eroja on nähtävissä (13).

## 1.2 MRSA:n spa-typitys ja muut typitysmenetelmät

Pulssikenttägeelelektroforeesia (PFGE) on käytetty maailmanlaajuisesti jo vuosikymmeniä. Siitä on muodostunut niin sanottu ”golden standard” typitysmenetelmä. PFGE:lla on hyvä erottelukyky ja se on kohtalaisen halpa menetelmä. Se on kuitenkin myös teknisesti vaativa, työläs ja hidas menetelmä, minkä vuoksi se ei sovellu kovin hyvin rutiininomaiseen typitykseen. PFGE tuottamien tulosten analyysi ei ole myöskään täysin objektiivista ja tulosten siirrettävyys ei ole yhtä helppoa kuin sekvensointiin perustuvilla menetelmillä (14).

Kokogenomisekvensointi (WGS) antaa ylivoimaisesti tarkinta tietoa verrattuna muihin typitysmenetelmiin. Nimensä mukaisesti WGS-menetelmässä bakteerin koko genomi sekvensoidaan, jolloin saadaan huomattavan paljon tietoa ja tutkimuksen tarkkuus on äärimmäisen hyvä. Typityksen lisäksi WGS antaa tietoa esimerkiksi resistenssiprofiilista, virulenssitekijöistä ja siitä saadaan myös spa-tyyppi. Menetelmän hinta on tullut vuosien kuluessa alaspäin, mutta se on kuitenkin vielä kohtalaisen kallista ja aikaa vievää. Näin ollen sen rutiininomainen käyttö ei ole vielä järkevää, mutta epidemiaselvittelyissä se on äärimmäisen hyvä menetelmä. Tulevaisuudessa WGS tulee oletettavasti vielä halventumaan ja nopeutumaan, jolloin sen käyttökin varmasti yleistyy (14).

Spa-typitystä on käytetty Suomessa ensisijaisena menetelmänä MRSA:n eri kantojen tunnistamiseen ja jaotteluun vuodesta 2009 alkaen (15). Spa-typitys perustuu *Staphylococcus aureuksen* spa-geenin polymorfisen X alueen sekvensointiin. Kyseisellä polymorfisella alueella on vaihteleva määrä toistojaksoja, joiden perusteella bakteerille annetaan spa-tyyppi (16). Itse spa-geeni koodaa *Staphylococcus aureuksen* erästä pintaproteiinia A, jolla on merkitystä IgG vasta-aineen sitoutumiseen (15-17). Uusia spa-tyyppejä löydetään jatkuvasti lisää. Kirjoitushetkellä tunnettiin 17897 erilaista spa-tyyppiä (18). Spa-typitys on erittäin standardoitua, joten eri laboratorioiden tuottamat tiedot ovat keskenään hyvin vertailukelpoisia (17, 19). Spa-tyypeistä on myös

avoin tietokanta netissä, johon laboratoriot voivat ladata tuloksena spa-tyypityksistä, ja johon kuka tahansa voi käydä vapaasti tutustumassa (18). Eri spa-tyypeillä on havaittu olevan myös erilaisia ominaisuuksia. Esimerkiksi PVL-positiivisuus on todella yleistä tietyillä spa-tyypeillä, kun taas toisilla spa-tyypeillä sitä ei käytännössä esiinny juuri lainkaan. Spa-tyyppi t019 on käytännössä aina PVL-positiivinen (13). Lisäksi spa-tyyppi t044 on usein avohoidosta saatu PVL-positiivinen MRSA-kanta, joka useimmiten aiheuttaa iho- ja pehmytkudosinfektioita (20).

Spa-tyypitys on erittäin kustannustehokasta, helppoa, nopeaa ja siinä on kohtalaisen hyvä erottelukyky kantojen välillä (19). Spa-tyypitys ei anna kuitenkaan yhtä tarkkaa tietoa kannoista kuin edellä mainitut PFGE ja WGS. Nopeutensa, halpuutensa, yhtenäisten nimeämiskäytäntöjen ja vertailukelpoisen datansa vuoksi spa-tyypitys sopii erinomaisesti rutiininomaiseen tyypitykseen, jolloin saadaan paljon vertailukelpoista dataa kansalliseen ja kansainväliseen käyttöön. Spa-tyypitys ei kuitenkaan sovi yksittäisten epidemioiden selvittelyyn, johon taas esimerkiksi WGS sopii erinomaisesti. Muitakin tyypitysmenetelmiä on käytössä ja jokaisessa näistä on omat hyvät ja huonot puolensa (14).

### 1.3 MRSA Euroopassa ja Suomessa

Euroopassa MRSA-esiintyvyys vaihtelee suuresti eri maiden välillä. Euroopan tautikeskuksen (ECDC) vuosiraportin mukaan (21) vuonna 2016 invasiivisistä *S. aureus* -kannoista keskimäärin 13,7 % oli MRSA-kantoja. Vaihtelu eri maiden välillä oli kuitenkin erittäin suurta, vaihdellen 1,2 % (Alankomaat ja Norja) ja 50,5 % (Romania) välillä. Suomessa kyseisen raportin mukaan invasiivisistä *S. aureus* -kannoista 2,2 % oli MRSA-kantoja, mikä on todella pieni osuus muuhun Eurooppaan verrattuna. Euroopan kolme yleisintä spa-tyyppiä on t032, t008 ja t002 (22). Olli Likitalo ym. (23) ovat aiemmin tehneet tutkimuksen samasta tartuntatautirekisteristä otetusta aineistosta, mitä tässä tutkielmassa on käytetty. Heillä oli hieman eri näkökulma aiheeseen ja heidän analyysi oli vuosilta 2009–

2014. Heidän tutkimuksessa MRSA-tapausten ilmaantuvuus Suomessa on ollut kohtalaisen tasaista. Vuosina 2009–2014 tapausten määrät ovat vaihdelleet välillä 23,3–24,7 tapausta 100 000 henkilöä kohden. Kyseisessä tutkimuksessa Suomen yleisimmät spa-tyypit olivat t067, t172 ja t008. Näiden kolmen yleisimmän spa-tyypin osuus kaikista MRSA-tapauksista oli melkein puolet. Tutkimuksessa havaittiin myös eroja eri sairaanhoitopiirien välillä ilmaantuvuudessa. Erot sairaanhoitopiirien välillä kuitenkin tasoittuivat tarkastelujakson lopulla.

#### **1.4 Pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden mikrobilääke resistentit bakteerit**

Turvapaikanhakijoiden määrät ovat Suomessa tyypillisesti vaihdelleet 2000-luvulla 1500 ja 6000 välillä, kunnes vuonna 2015 hakijoita oli yllättäen 32476 (24). Hakijoista selvä valtaosa oli Irakin kansalaisia, joita oli vuonna 2015 turvapaikkaa hakeneista 20484 henkilöä. Seuraavaksi yleisin oli Afganistan (5214 hakijaa) ja sen jälkeen Somalia (1981 hakijaa). Irakin kansalaiset olivat selvästi yleisimpiä myös 2016 ja 2017, mutta suhteellinen osuus oli pienempi kuin vuonna 2015 (25).

Nellums ym. 2018 julkaisemassa katsaustutkimuksessa (26) havaittiin mikrobilääkeresistenttien bakteerien esiintymisen olevan yleistä maahanmuuttajilla. Yhteensä resistenttien bakteerien aiheuttamia infektioita tai oireettomia kantajuuksia havaittiin 25,4 %:lla kaikista maahanmuuttajista Euroopassa. Kaikilla maahanmuuttajilla 7,8 %:lla oli MRSA:n oireeton kantajuus tai oireinen infektio. Pakolaisilla ja turvapaikanhakijoilla esiintyvyyksien on huomattu olevan korkeampi kuin muilla maahanmuuttajilla. Pakolaisilla ja turvapaikanhakijoilla mikrobilääkeresistenttejä kantoja esiintyi yhteensä 33 %:lla ja MRSA-kantoja 8,2 %:lla. Kyseisessä tutkimuksessa myös pääteltiin, että pakolaiset ja turvapaikanhakijat saavat mikrobilääkeresistenttien bakteerien aiheuttamia tartuntoja matkansa aikana mahdollisesti toisilta pakolaisilta ja turvapaikanhakijoilta sekä kohdemaasta tai välietapeista. Resistentit kannat



vaikuttaisivat siirtyvän kohdemaan kantaväestöstä pakolaisiin ja turvapaikanhakijoihin, mutta kantojen siirtymisestä kantaväestön suuntaan ei nähty vakuuttavia todisteita. Etenkin vastaanottokeskukset ja pakolaisleirit vaikuttivat olleen otollisia paikkoja mikrobilääkeresistenttien kantojen leviämislle pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden keskuudessa. Tähän varmasti myötävaikuttaa huonot olosuhteet, kuten huonot hygieniaolosuhteet ja suuri väkimäärä pienissä tiloissa. Vertailun vuoksi ulkomailla sairaalahoidossa olleilla suomalaisilla matkailijoilla on havaittu MRSA esiintyvyyden olevan 3,8 % heidän palattuaan Suomeen (27). Tämä on huomattavasti pienempi osuus verrattuna aiemmin mainittuun pakolaisilla ja turvapaikanhakijoilla olevaan 8,2 %.

## **1.5 Tutkimuksen tavoitteet ja tutkimuskysymys**

Tutkielman tarkoituksena oli saada tietoa Suomen MRSA-tapausten yleisestä kehityksestä sekä tarkastella väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien uusien MRSA-tapausten eroja ja yhtäläisyyksiä. Tavoitteena oli lisätä ymmärrystä MRSA:n eri spa-tyyppien määrien kehityksestä sekä tarkastella väestön muutosten mahdollisia vaikutuksista Suomen spa-tyyppiprofiiliin. Näin ollen tutkimuskysymykseksi muotoutui: Miten Suomen uusien MRSA-tapausten spa-tyyppijakauma on muuttunut vuosina 2009–2015 ja onko jakaumassa havaittavissa eroja vakituisen henkilötunnuksen omaavien ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien henkilöiden välillä?

## **2 Aineisto ja menetelmät**

### **2.1 Aineiston keruu ja analysointi**

Aineisto tutkielmaa varten on saatu Suomen Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämästä tartuntatautirekisteristä. Bakteeriviljelyjä tekevät laboratoriot

lähettävät kaikista Suomessa todetuista uusista MRSA-tapauksista tiedot ja vastaavat kannat THL:lle. THL sitten tallentaa kannat kantakokoelmaan ja tiedot kannoista tartuntatautirekisteriin. Kannoista tallennetaan tartuntatautirekisteriin näytteenottopäivä, sairaanhoitopiiri, spa-tyyppi, potilaan henkilötunnus, sukupuoli, ikä näytteenottohetkellä, henkilön syntymämaa, tilastointivuosi ja tiedoille annetaan juokseva numero. Tartuntatautirekisteri yhdistää samalta henkilöltä tulevat näytteet yhdeksi MRSA-tapaukseksi 50 vuoden ajalta. Näin ollen, jos samalta henkilöltä otetaan useita kertoja MRSA-näytteitä eri paikoissa ja eri aikoina, tartuntatautirekisterissä ne kaikki yhdistyy samaan alkuperäiseen näytteeseen. Yhdistäminen tapahtuu henkilötunnuksen avulla. Jos henkilöllä ei ole henkilötunnusta, niin näytteet yhdistetään nimen ja syntymäajan perusteella. THL:n antaman ohjeistuksen mukaan sairaalahoidossa olevalta potilaalta on otettava seulontanäytteet, jos potilas on viimeisen vuoden aikana ollut ulkomailla sairaalahoidossa tai asunut ulkomailla lastenkodissa tai pakolaisleirillä (28). Näin ollen pakolaisilta ja turvapaikanhakijoilta ei systemaattisesti oteta seulontanäytteitä MRSA:ta varten. Kyseiset näytteet otetaan vain, mikäli he päätyvät sairaalahoitoon. Myös neuvolassa voidaan ottaa MRSA-näytteet tarvittaessa raskaana olevalta. MRSA voidaan todeta myös, jos se aiheuttaa jonkun infektion. Tällöin infektiotalueelta otetulle bakteeriviljelylle tehdään tavanomaiset mikrobilääkkeiden herkkyysmääritykset, missä voi MRSA tulla esiin.

Tutkielmaa varten tartuntatautirekisteristä otettiin tiedot uusista MRSA-tapauksista vuosilta 2009–2017. Tiedot otettiin maaliskuussa 2018, jolloin kaikki vuoden 2017 MRSA-tapaukset oli varmasti ehditty tallentamaan tartuntatautirekisteriin. Analyysiä varten on otettu seuraavat tiedot: sairaanhoitopiiri, sukupuoli, ikä näytteenottohetkellä, potilaan syntymämaa, tilastointivuosi ja spa-tyyppi. Lisäksi rekisteristä ulos otettuun taulukkoon on tulostettu jokaisen näytteen kohdalle, onko henkilöllä ollut vakituinen henkilötunnus vai väliaikainen henkilötunnus. Suomessa annettavat vakituiset henkilötunnukset ovat aina tietyn tyyppisiä (29). Tämän vuoksi tartuntatautirekisteristä saatiin helposti ulos taulukko, jossa lukee ainoastaan, onko henkilötunnus ollut vakituinen vai väliaikainen. Näin ollen itse

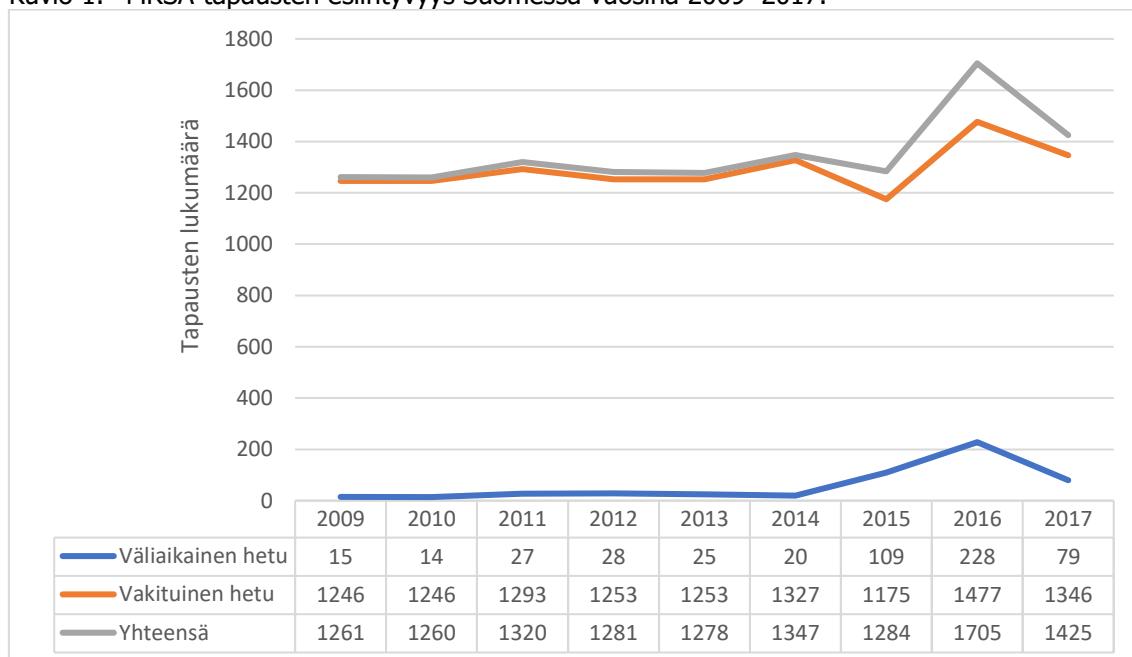
henkilötunnukset eivät ole tulleet tutkielman tekijän nähtäväksi missään vaiheessa. Suomessa väliaikaisesti oleskelevat saavat tarvittaessa väliaikaisen henkilötunnuksen. Mikäli ulkomaalainen muuttaa Suomeen, saa hän vakituisen henkilötunnuksen asuinpaikkakunnaltaan. Sen voi saada myös väliaikaisesti maassa oleskeleva tarvittaessa (30). Jos henkilöllä ei ole ollut näytteenottohetkellä mitään henkilötunnusta, hänestä on tallennettu tartuntatautirekisteriin nimi ja syntymäaika. Nämäkin on ulos otetussa taulukossa laskettu väliaikaisen henkilötunnuksen omaaviksi.

Tartuntatautirekisteristä ulos otettu taulukko analysoitiin tilastollisin menetelmin. Apuna käytettiin Microsoft Excel, IBM SPSS ja R-studio ohjelmistoja. Eri ohjelmistoja käytettiin tutkielman tekijän preferenssien mukaisesti. Itse teksti kirjoitettiin Microsoft Word ohjelmistolla.

### 3 Tulokset

#### 3.1 MRSA-tapausten esiintyvyys Suomessa vuosina 2009–2017

Kuvio 1. MRSA-tapausten esiintyvyys Suomessa vuosina 2009–2017.



Vuoteen 2015 asti MRSA-tapausten esiintyvyys oli kohtalaisen tasaista, määrät vaihtelivat välillä 1260–1347. 2016 tapahtui pieni nousu tapausten määrässä, jolloin MRSA-tapauksia oli yhteensä 1705. Tämän jälkeen vielä 2017 MRSA-tapauksia oli 1425. Eli kokonaismäärät ovat jääneet hieman koholle. Kokonaismäärissä ei havaittu tilastollisesti merkittävää korrelaatiota väliaikaisen ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksissa ( $p=0,0574$ ).

Kuviosta 1 voidaan nähdä, että MRSA-tapauksia henkilöillä, joilla oli väliaikainen henkilötunnus, oli vähän vuoteen 2014 asti. 2009–2014 tapausten määrä vaihteli vuosittain välillä 15–28, mutta vuonna 2015 tapauksia oli 109 ja sen jälkeen heti 2016 tapauksia oli 228. Tapausten määrät lähtivät kuitenkin laskuun ja vuonna 2017 tapauksia oli enää 79. Näin ollen 2015 tapahtui selvä lisääntyminen MRSA-tapauksissa, joissa oli väliaikainen henkilötunnus. Tapausten määrä oli vuoteen 2014 verrattuna yli viisinkertainen. Tämän jälkeen tapausten määrä vielä kaksinkertaistui välillä 2015–2016.

Kuviosta 1 voidaan lisäksi nähdä, että MRSA-tapausten esiintyvyys oli vuosina 2009–2017 kohtalaisen tasaista henkilöillä, joilla oli vakituinen henkilötunnus. 2009–2014 tapausten määrät vaihtelivat välillä 1246–1327. Toisin kuin väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla, vuonna 2015 vakituisen henkilötunnuksen omaavilla tapahtui MRSA-tapausten esiintyvyydessä laskua edelliseen vuoteen verrattuna. 2015 oli 1175 tapausta verrattuna vuoteen 2014, jolloin niitä oli 1327. Myös vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten määrässä tapahtui nousua vuonna 2016. 2016 MRSA-tapauksia oli 1477. Nousu vuodesta 2015 vuoteen 2016 oli kuitenkin vain 11,3 %, kun väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla vastaavina vuosina nousu oli 445 %. Myös vakituisen henkilötunnuksen omaavilla MRSA-tapausten määrä lähti laskuun vuonna 2017, jolloin uusia MRSA-tapauksia oli yhteensä 1346.

### 3.2 MRSA-tapauksien sukupuoli- ja ikäjakauma vuosina 2009–2017

Taulukko 1. Miesten osuus MRSA-tapauksissa.

Vuosi	Vakituinen henkilötunnus	Väliaikainen henkilötunnus
2009–2014	3756 (49 %)	70 (54 %)
2015–2017	1935 (48 %)	216 (52 %)
2009–2017	5691 (49 %)	286 (52 %)

MRSA-tapausten sukupuolijakaumassa on havaittavissa pieni ero tarkasteltavien ryhmien välillä vuosina 2009–2017. Tapaukset on ryhmitelty ennen ja jälkeen vuotta 2015, koska silloin tapahtui kappaleessa 3.1 todettu huomattava muutos MRSA-tapausten esiintyvyydessä. Vakituisen henkilötunnuksen omaavilla koko tarkastelujaksolla MRSA-tapauksissa miehiä on ollut 49 % ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla MRSA-tapauksissa miehiä on ollut 52 %. Sukupuolijakaumassa ei ole nähtävissä merkittävää eroa ennen vuotta 2015 tai sen jälkeen. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavissa MRSA-tapauksissa miehiä on hieman enemmän kuin naisia, kun taas vakituisen henkilötunnuksen omaavilla naisia on hieman enemmän kuin miehiä.

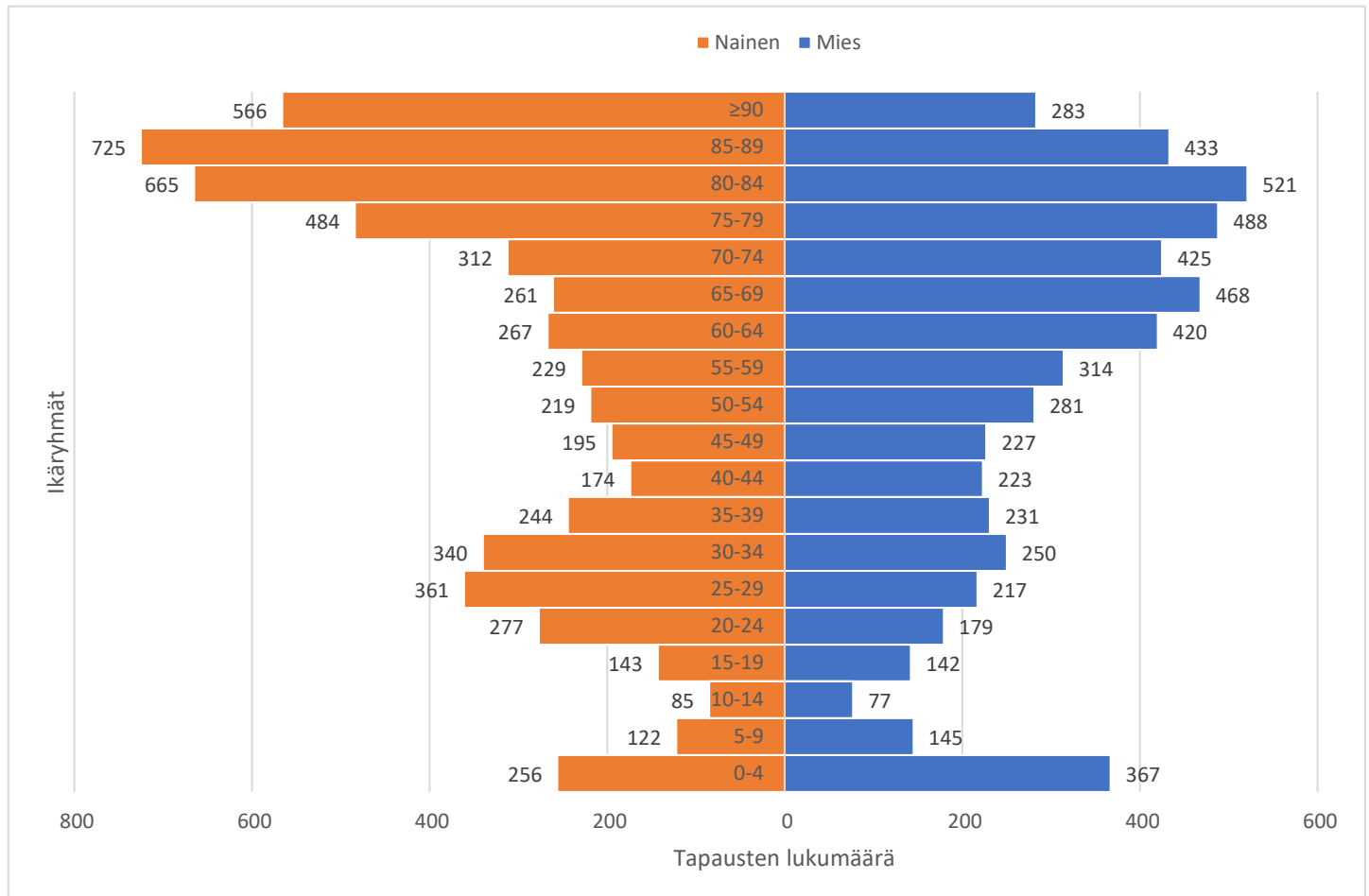
Taulukko 2. MRSA-tapausten keski-ikä ja mediaani-ikä eri vuosiryhmiin jaoteltuna.

Vuosi	Vakituinen henkilötunnus keski-ikä (keskihajonta)	Vakituinen henkilötunnus mediaani	Väliaikainen henkilötunnus keski-ikä (keskihajonta)	Väliaikainen henkilötunnus mediaani
2009–2014	60,7 (26,4)	68	33,6 (22,8)	28
2015–2017	49,7 (27,9)	51	27,1 (16,9)	26
2009–2017	57,0 (27,4)	63	28,7 (18,7)	26

Taulukossa 2 on esitetty MRSA-tapausten keski-ikä sekä mediaani-ikä näytteenottohetkellä. Taulukosta nähdään, että vakituisen henkilötunnuksen omaavilla ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla on merkittävä ero iässä. 2009–2017 otetuissa näytteissä väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla oli keski-ikä 28,7 (keskihajonta 18,7) ja mediaani-ikä 26. Vastaavasti vakituisen henkilötunnuksen omaavilla keski-ikä oli 57,0 (keskihajonta 27,4) ja mediaani-ikä 63. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavat olivat siis huomattavasti nuorempia

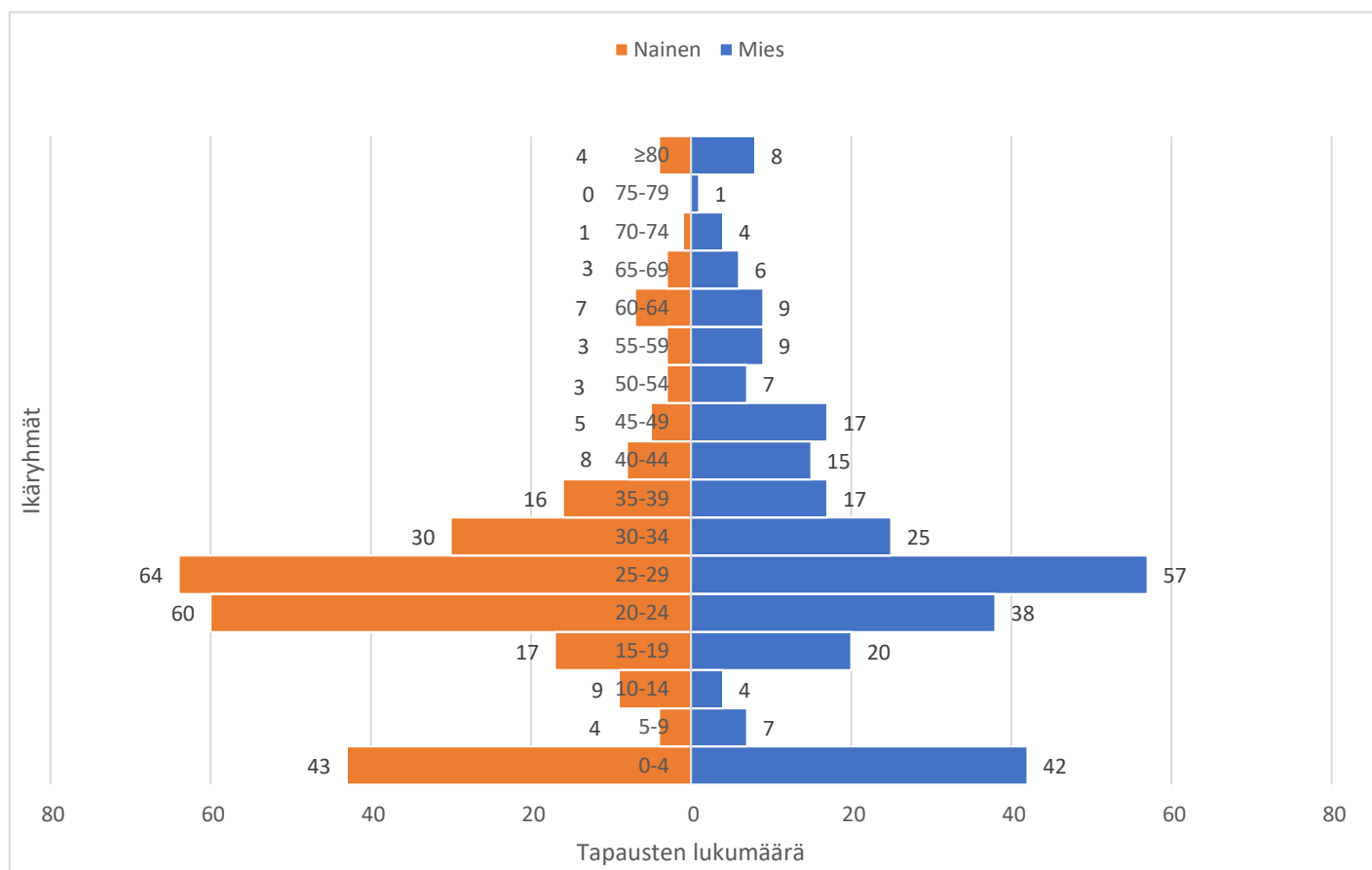
verrattuna vakituisen henkilötunnuksen omaaviin. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla toisaalta myös keskihajonta on suhteessa keski-ikään varsin suuri.

Kuvio 2. MRSA-tapausten ikä- ja sukupuolijakauma vuosina 2009–2017 vakituisen henkilötunnuksen omaavilla henkilöillä.



Kuviossa 2 on esitetty vielä aiempia taulukoita tarkempi vakituisen henkilötunnuksen omaavien ikä- ja sukupuolijakauma. Selvästi suurin osa MRSA-tapauksista painottuu vanhusväestöön ja iäkkäisiin naisiin. Verrattuna muihin ikäryhmiin, 5–19-vuotiaita on todella vähän. Lisäksi etenkin vastasyntyneitä ja vauvaikäisiä poikia on paljon. Myös 20–39-vuotiailla naisilla on havaittavissa kohtalaisen paljon MRSA-tapauksia etenkin verrattuna saman ikäryhmän miehiin.

Kuvio 3. MRSA-tapausten ikä- ja sukupuolijakauma vuosina 2009–2017 väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla henkilöillä.



Kuviossa 3 on esitetty tarkempi sukupuoli- ja ikäjakauma väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien henkilöiden MRSA-tapauksissa. Taulukossa 2 esitetty selvä ero ikäjakaumassa väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla ja vakituisen henkilötunnuksen omaavilla on nähtävissä myös ylläolevissa kuvioissa. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla on selvät piikit lukumäärissä vastasyntyneiden ja vauvaikäisten sekä 20–34-vuotiaiden ikäryhmissä. Vakituisen henkilötunnuksen omaavilla oli myös havaittavissa pieni lisääntyminen lukumäärissä nuorilla aikuisilla, mutta se ei ole läheskään yhtä suuri kuin väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla ei ollut myöskään läheskään yhtä paljon tapauksia vanhusväestössä ja erot sukupuolien välillä olivat pieniä.

### 3.3 Yleisimmät spa-tyypit MRSA-tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut väliaikainen henkilötunnus

Taulukko 3. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten yleisimmät spa-tyypit eri ajanjaksoina. Prosentteina on ilmaistu osuus kaikista kyseisen ajanjakson MRSA-tapauksista kyseisellä populaatiolla.

Yleisimmät spa-tyypit yleisyysjärjestyksessä eri aikajaksoina, väliaikainen henkilötunnus					
2009–2017		2009–2014		2015–2017	
Spa-tyyppi	Lukumäärä (%)	Spa-tyyppi	Lukumäärä (%)	Spa-tyyppi	Lukumäärä (%)
t304	74 (13,6)	t008	14 (10,9)	t304	71 (17,1)
t044	48 (8,81)	t002	9 (6,98)	t044	39 (9,38)
t386	38 (6,97)	t044	9 (6,98)	t386	37 (8,89)
t008	30 (5,50)	t127	6 (4,65)	t223	24 (5,77)
t223	30 (5,50)	t223	6 (4,65)	t127	19 (4,57)
t127	25 (4,59)	t019	5 (3,88)	t008	16 (3,85)

Taulukossa 3 on esitetty MRSA-tapausten yleisimmät spa-tyypit eri ajanjaksoina väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla henkilöillä. Taulukosta voidaan nähdä, että vuoden 2015 jälkeen väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyyppijakaumassa on tapahtunut selvä muutos. Ajanjaksolla 2009–2014 yleisin spa-tyyppi oli t008, jota oli yhteensä 10,9 % kaikista MRSA-tapauksista. Kuitenkin ajanjaksolla 2015–2017 se on vasta kuudenneksi yleisin ja osuus MRSA-tapauksista on vain 3,9 %. Lukumäärällisesti sitä on kuitenkin koko tarkastelujakson aikana esiintynyt lähes yhtä paljon vuosittain. Joka vuosi löytyi 0–4 uutta t008 tapausta väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla. Poikkeuksena tästä oli vuosi 2016, jolloin niitä löytyi 9 kappaletta.

Spa-tyyppiä t008 vastaava muutos on havaittavissa myös spa-tyypillä t002. Ennen vuotta 2015 se oli toiseksi yleisin spa-tyyppi uusissa MRSA-tapauksissa väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla henkilöillä. Ajanjaksolla 2009–2014 niitä oli yhteensä 9 kappaletta, joka vastaa 7,0 % kaikista kyseisen populaation MRSA-tapauksista. Ajanjaksolla 2015–2017 taas niitä oli yhteensä 8 kappaletta, joka vastaa vain 1,9 % kaikista kyseisen populaation MRSA-tapauksista. Kuitenkin vuosittainen absoluuttinen uusien tapausten määrä on ollut koko tarkastelujaksolla hyvin vakaa. Spa-tyyppiä t002 oli joka vuosi 0–4 tapausta.



Vuoden 2015 jälkeen yleisin spa-tyyppi MRSA-tapauksissa väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla oli t304. Aikajaksolla 2015–2017 niitä oli yhteensä 71, joka vastasi 17,1 % kaikista MRSA-tapauksista kyseisellä populaatiolla. t304 oli kuitenkin harvinainen ennen vuotta 2015. Niitä oli löytynyt väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilta yhteensä vain 3 kappaletta vuosina 2012, 2013 ja 2014. Ajanjaksolla 2009–2014 tämä vastasi 2,3 % kaikista MRSA-tapauksista.

### 3.4 Yleisimmät spa-tyypit MRSA-tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut vakituinen henkilötunnus

Taulukko 4. Vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten yleisimmät spa-tyypit eri ajanjaksoina. Prosentteina on ilmaistu osuus kaikista kyseisen ajanjakson MRSA-tapauksista kyseisellä populaatiolla.

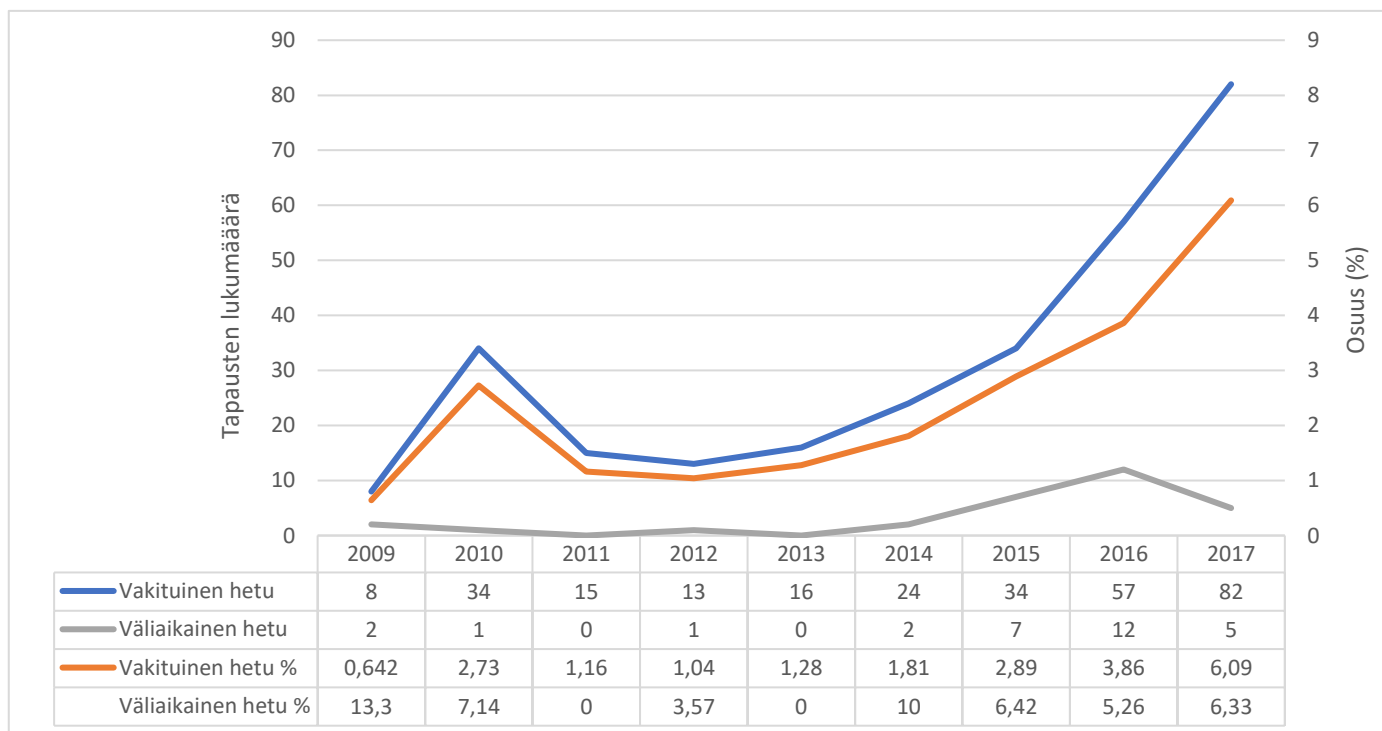
Yleisimmät spa-tyypit yleisyysjärjestyksessä eri ajanjaksoina, vakituinen henkilötunnus					
2009–2017		2009–2014		2015–2017	
Spa-tyyppi	Lukumäärä (%)	Spa-tyyppi	Lukumäärä (%)	Spa-tyyppi	Lukumäärä (%)
t067	1843 (15,9)	t067	1557 (20,4)	t172	471 (11,8)
t172	1712 (14,7)	t172	1241 (16,3)	t008	423 (10,6)
t008	1163 (10,0)	t008	740 (9,71)	t067	286 (7,15)
t002	418 (3,60)	t002	284 (3,73)	t304	184 (4,60)
t032	310 (2,67)	t032	255 (3,35)	t223	173 (4,33)
t223	283 (2,44)	t020	149 (1,96)	t127	137 (3,43)

Taulukossa 4 on esitetty vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten yleisimmät spa-tyypit. Kolme yleisintä spa-tyyppiä vakituisen henkilötunnuksen omaavilla oli t067, t172 ja t008. Kyseisten spa-tyyppien keskinäiset suhteet ovat vaihdelleet eri vuosina ja ajanjaksoina, mutta ne ovat kuitenkin selvästi yleisimmät spa-tyypit. Koko tarkastelujakson aikana yleisin spa-tyyppi oli t067, jota oli yhteensä 1843 tapausta. Se vastaa 15,9 % kaikista MRSA-tapauksista, joissa henkilöllä on ollut vakituinen henkilötunnus. Toiseksi yleisin oli t172, jota oli 1712 tapausta vastaten 14,7 % tapauksista ja kolmanneksi yleisin oli t008, jota oli 1163 tapausta vastaten 10,0 % kaikista tapauksista. Koko tarkastelujaksolla neljänneksi yleisin oli t002, jota oli vain 418 tapausta vastaten 3,6 %. Näin ollen kolme yleisintä spa-tyyppiä esiintyvät keskenään suhteellisen samoissa määrissä ja ne ovat selvästi yleisempiä kuin muut spa-tyypit. Kolmen yleisimmän spa-tyypin yhteenlaskettu suhteellinen osuus näyttäisi kuitenkin

laskevan. Tarkastelujaksolla 2009-2014 kolme yleisintä spa-tyyppiä vastasi 46,4% kaikista MRSA-tapauksista ja kymmenen yleisintä spa-tyyppiä vastasi 62,2 % kaikista MRSA-tapauksista. Kuitenkin tarkastelujaksolla 2015-2017 kolme yleisintä spa-tyyppiä kattoi enää 29,6 % kaikista MRSA-tapauksista ja kymmenen yleisintä spa-tyyppiä kattoi 52,9 % kaikista MRSA-tapauksista. Pelkästään vuonna 2017 kolme yleisintä spa-tyyppiä kattoi enää 23,0 % kaikista tapauksista.

### 3.4.1 Spa-tyyppi t223 muutokset MRSA-tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut vakituinen henkilötunnus

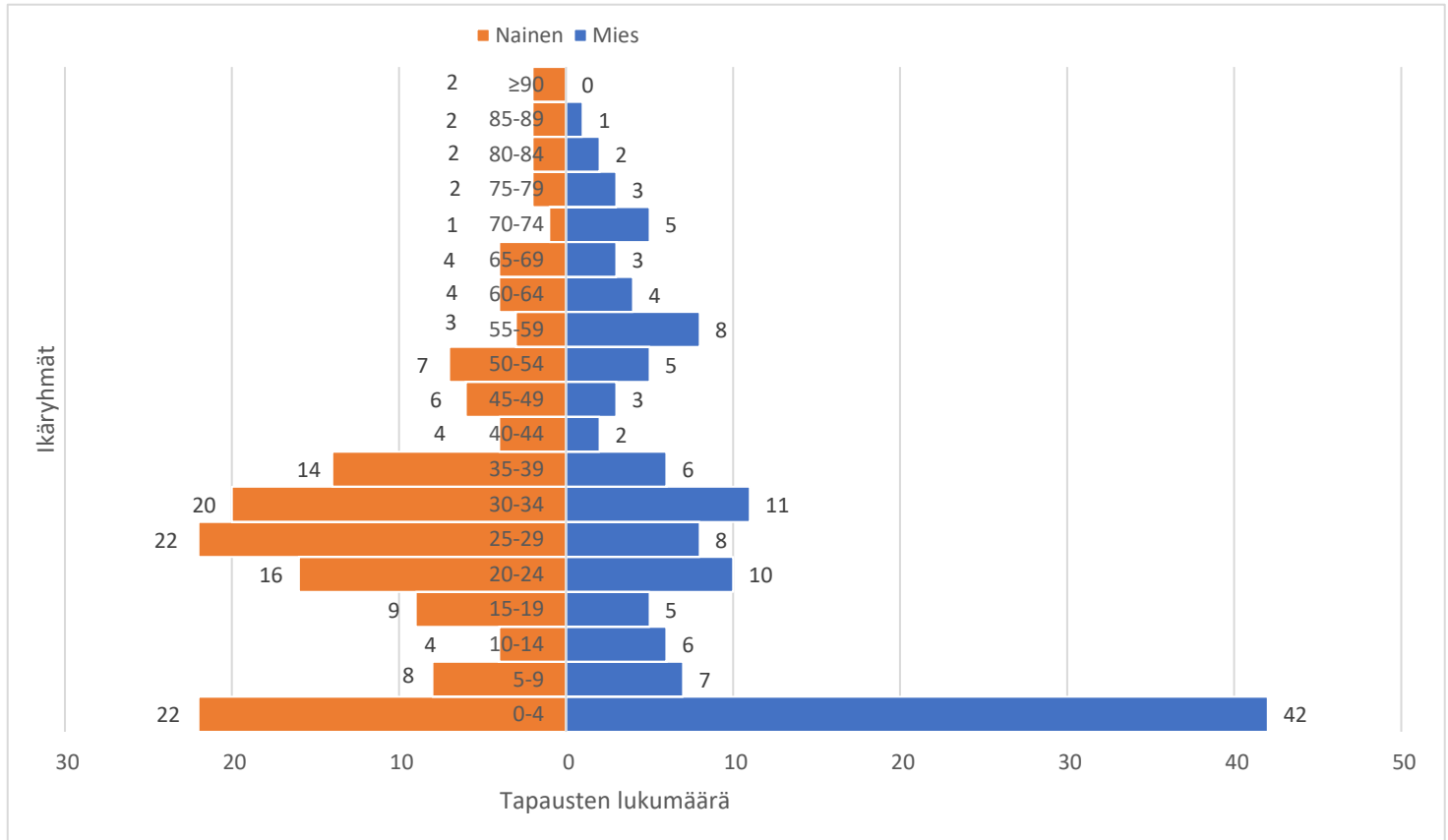
Kuvio 4. Spa-tyypin t223 absoluuttiset ja suhteelliset määrät MRSA-tapauksista vuosittain. Väliaikaisen hetun omaavien suhteelliset muutokset jätetty pois kuvaajasta, koska pienen lukumäärän vuoksi suhteellisen määrän heittely on erittäin suurta eikä se kuvaajana tuo lisäinformaatiota.



Vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten spa-tyypeissä nähtiin spa-tyypin t223 kohdalla merkittävä muutos. Kuten kuviosta 4 voidaan nähdä, t223-määrät ovat olleet hiljalleen nousussa vuodesta 2013 lähtien. Myös niiden suhteellinen osuus kaikista MRSA-tapauksista on selvästi noususuuntainen. Vuonna 2017 kyseinen spa-tyyppi oli jo kolmanneksi yleisin spa-tyyppi. Niitä oli

yhteensä 82 kappaletta, joka vastasi 6,1 % kaikista MRSA-tapauksista. Vuosina 2009–2015 osuus oli luokkaa 1-2 %.

Kuvio 5. Vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten spa-tyyppin t223 ikä- ja sukupuolijakauma vuosina 2009–2017.



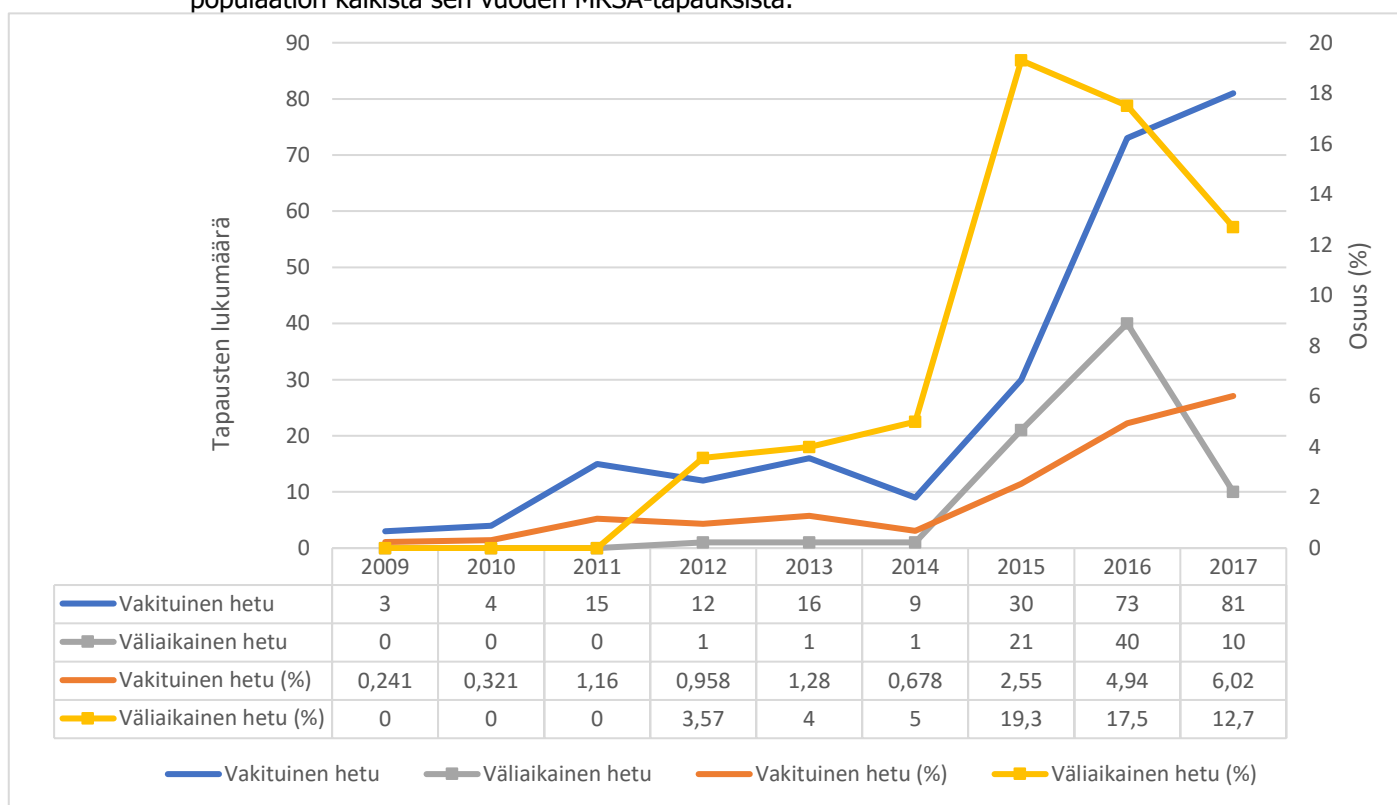
Kuviosta 5 voidaan nähdä, että spa-tyyppi t223 vakituisen henkilötunnuksen omaavilla on kohtalaisen jakautunutta. Selvästi suurin populaatio, jolta kyseistä spa-tyyppiä löytyy, on 0–4 vuotiaat lapset. Näiltä sitä löytyi yhteensä 64 kappaletta, joista 42 oli poikia. Toinen poikkeama on noin 20–39 vuotiaissa naisissa. Tässä ikäryhmässä kyseistä spa-tyyppiä esiintyy miehiä sekä muita ikäryhmiä huomattavasti enemmän, lukuun ottamatta aiemmin mainittuja 0–4 vuotiaita. Spa-tyyppiä t223 oli vakituisen henkilötunnuksen omaavilla yhteensä koko tarkastelujaksolla 283, joista miehiä oli 131 (46,3 %) ja vastaavasti naisia 152 (53,7 %). Naisten keski-ikäksi tuli 30,4; keskihajonta 21,5 ja mediaani-ikä 28. Miehillä vastaavat luvut olivat: keski-ikä 26,8; keskihajonta 25,3 ja mediaani-ikä 23. Verrattaessa kuvioon 2 ja taulukkoon 2 voidaan nähdä, että keski-ikä ja sukupuolijakauma poikkeavat kaikkien MRSA-tapausten yhteenlasketuista

arvoista, tapauksissa, joissa henkilöllä on ollut vakituinen henkilötunnus. Kuviossa 2 nähdään, että vakituisen henkilötunnuksen omaavilla on selvä piikki uusien MRSA-tapausten lukumäärissä vanhusväestössä. Vastaavaa piikkiä lukumäärissä ei kuitenkaan ole nähtävissä spa-tyypillä t223.

### 3.5 Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien yleisimpien spa-tyyppien vaikutus vakituisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyyppiprofiiliin

#### 3.5.1 Spa-tyyppi t304

Kuvio 6. Spa-tyypin t304 esiintyminen eri vuosina väliaikaisen ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksissa. Suhteellinen osuus on prosentuaalinen osuus kyseisen populaation kaikista sen vuoden MRSA-tapauksista.



Kuten jo kappaleessa 3.3 käsiteltiin ja taulukosta 3 voidaan nähdä, väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla yleisin spa-tyyppi vuosina 2009–2017 oli t304. Se oli harvinainen ennen vuotta 2015, mutta sen jälkeen selvästi yleisin. Kuviossa 6 on esitetty kyseisen spa-tyypin määrät sekä väliaikaisen että vakituisen

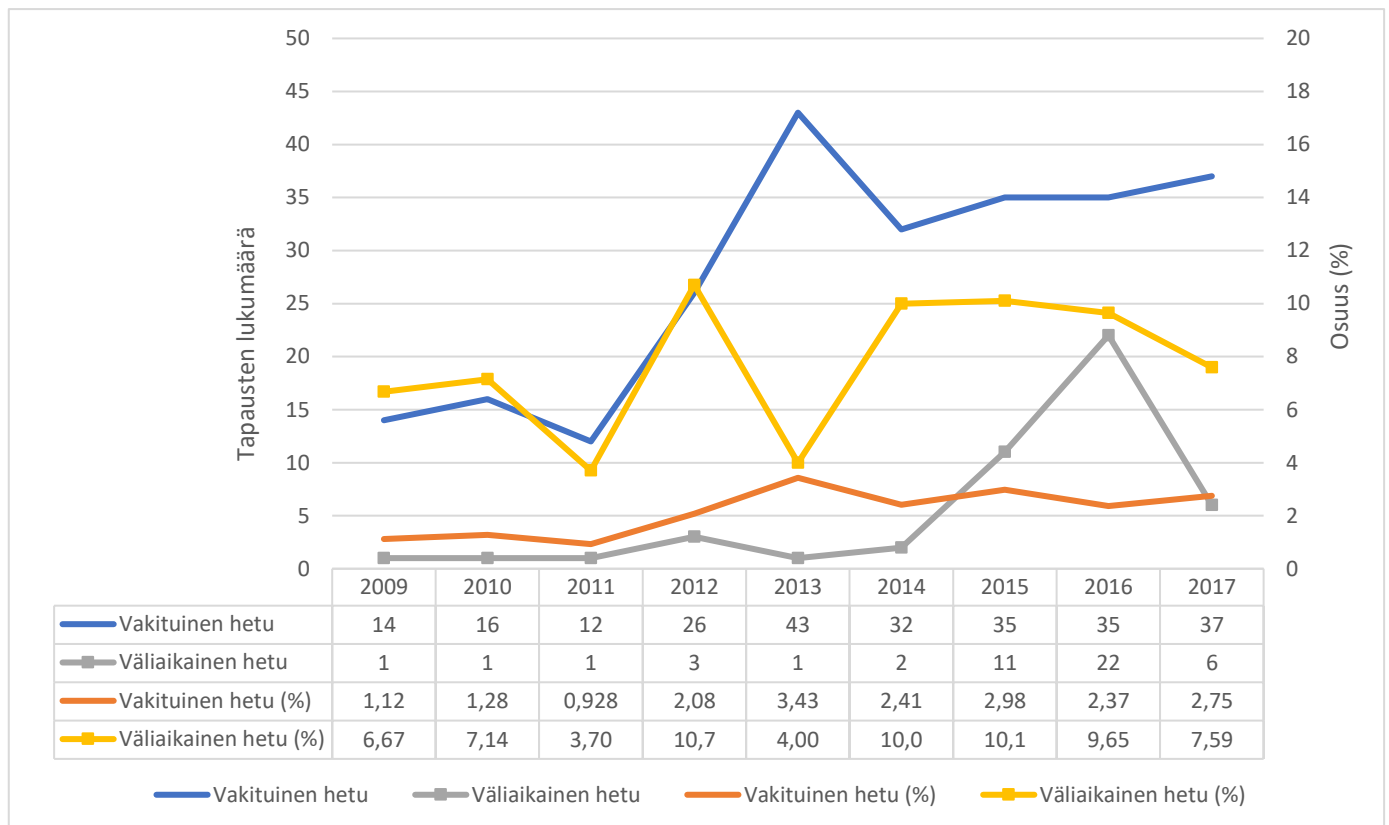
henkilötunnuksen omaavilla. Lisäksi kuviossa 6 on esitetty näiden suhteellisten osuuksien vuosittaiset muutokset. Kuten kuviosta 6 voidaan nähdä, väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla spa-tyypin t304 osuus lähti reippaaseen nousuun vuonna 2015. Vastaava muutos oli kuitenkin nähtävissä myös vakituisen henkilötunnuksen omaavilla spa-tyypin t304 osuudessa. Molemmilla absoluuttiset määrät nousivat selvästi, ja etenkin väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla, myös suhteellinen osuus kaikista tapauksista nousi erittäin merkittävästi. Suhteellisen osuuden määrä kuitenkin jatkoi nousuaan vakituisen henkilötunnuksen omaavilla, kun taas väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla suhteelliset määrät lähtivät reippaaseen laskuun vuonna 2017. Sama on nähtävissä myös absoluuttisissa määrissä. Absoluuttisissa määrissä nähtiin koko tarkastelujaksolla kohtalaisen vahva suora korrelaatio väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien välillä. Pearsonin korrelaatiokertoimeksi tuli 0,734 ( $p=0,0244$ ).

### **3.5.2 Spa-tyyppi t044**

Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksien toiseksi yleisin spa-tyyppi oli t044 vuosina 2009–2017. Kuviossa 7 on esitetty spa-tyypin t044 osuus eri vuosina sekä vakituisen että väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla MRSA-tapauksilla. Samoin kuin spa-tyypissä t304, myös spa-tyypin t044 määrä lisääntyi selvästi väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla vuonna 2015 ja määrät taas laskivat vuonna 2017. Muutokset eivät kuitenkaan olleet läheskään yhtä suuret kuin spa-tyypillä t304. Lisäksi suhteellinen osuus ei juurikaan kyseisellä populaatiolla muuttunut, vaan se on ollut kohtalaisen vakaa. Vakituisen henkilötunnuksen omaavilla tapahtui kohtalainen nousu määrissä vuodesta 2012 alkaen. Vuonna 2014 määrät jo tasoittuivat. Suhteelliset ja absoluuttiset määrät jäivät noin kaksi kertaa korkeammiksi kuin mitä ne olivat olleet ennen vuotta 2012. Absoluuttiset määrät ovat kuitenkin kohtalaisen pieniä. Spa-tyypin t044 absoluuttisissa määrissä väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien ja vakituisen

henkilötunnuksen omaavien uusien MRSA-tapausten välillä ei nähty tilastollisesti merkittävää korrelaatiota ( $p=0,26$ ).

Kuvio 7. Spa-tyyppin t044 esiintyminen eri vuosina väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien uusista MRSA-tapauksista. Suhteellinen osuus on prosentuaalinen osuus kyseisen populaation kaikista sen vuoden MRSA-tapauksista.

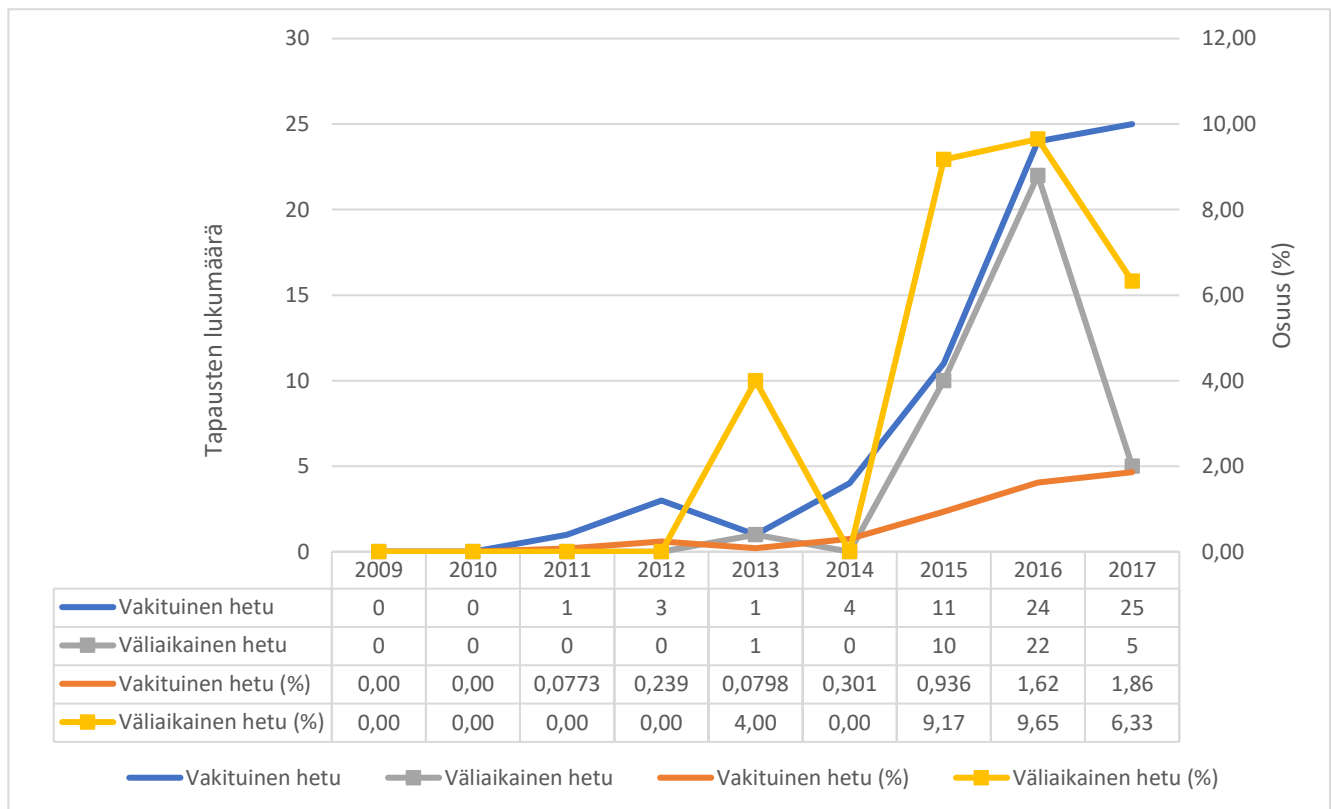


### 3.5.3 Spa-tyyppi t386

Spa-tyyppi t386 oli kolmanneksi yleisin spa-tyyppi väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla MRSA-tapauksilla vuosina 2009–2017. Kuviossa 8 on esitetty MRSA-tapausten spa-tyyppin t386 absoluuttisten ja suhteellisten määrien muutos eri vuosina sekä väliaikaisen että vakituisen henkilötunnuksen omaavilla henkilöillä. Kuten alla olevasta kuviosta 8 nähdään, uusissa MRSA-tapauksissa spa-tyyppi t386 oli erittäin harvinainen ennen vuotta 2015. Niitä oli todettu vain yksi tapaus väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla ja vakituisen henkilötunnuksen omaavillakin niitä oli vain yhteensä yhdeksän tapausta kuuden vuoden aikana. Vuonna 2015 tapausten määrä kuitenkin lisääntyi todella merkittävästi. Yllättäen

spa-tyyppiä t386 löydettiin vakituisen henkilötunnuksen omaavilta 11 kappaletta ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilta 10 kappaletta. Molemmilla nousu jatkui vielä vuoteen 2016, jonka jälkeen väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla absoluuttinen ja suhteellinen määrä lähti laskuun, kun taas vakituisen henkilötunnuksen omaavilla sekä absoluuttinen että suhteellinen määrä jäi selvästi koholle aiempaan verrattuna. Vakituisen ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien välillä on havaittavissa selvä korrelaatio spa-tyypin t386 absoluuttisissa määrissä koko tarkastelujakson aikana. Absoluuttisten määrien kohdalla Pearsonin korrelaatiokertoimeksi tuli 0,778 ( $p=0,0135$ ).

Kuvio 8. Spa-tyypin t386 määrät eri vuosina väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien uusista MRSA-tapauksista. Suhteellinen osuus on prosentuaalinen osuus kyseisen populaation kaikista sen vuoden MRSA-tapauksista.



### **3.6 Muut merkittävät erot vakituisen ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyyppijakaumissa**

#### **3.6.1 MRSA-tapausten spa-tyyppi t172**

Uusista MRSA-tapauksista spa-tyyppiä t172 on paljon vakituisen henkilötunnuksen omaavilla, mutta ei juuri lainkaan väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla. Kuten taulukosta 4 voidaan nähdä, spa-tyyppi t172 on erittäin yleinen vakituisen henkilötunnuksen omaavilla. Koko tarkastelujaksolla se oli toiseksi yleisin spa-tyyppi, ja MRSA-tapauksista 1712 oli spa-tyyppiä t172. Tämä vastaa 14,7 % kaikista vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksista tarkastelujaksolla. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksista vain kaksi oli spa-tyyppiä t172, toinen vuonna 2012 ja toinen vuonna 2013. Tämä vastaa 0,37 % kaikista MRSA-tapauksista. Kansainväliseen avoimeen spa-tyyppitietokantaan tilastoiduista kannoista vain 0,16 % on spa-tyyppiä t172 (18). Näin ollen väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla esiintyvyys vastaa paremmin maailmanlaajuista esiintyvyyttä, kun taas vakituisen henkilötunnuksen omaavilla esiintyvyys on huomattavasti suurempaa kuin muualla maailmassa. Suomen suuri t172 esiintyvyys suhteessa muun maailman vastaavan tyypin esiintyvyyteen on havaittu myös aiemmin tehdyssä tutkimuksessa (23).

## **4 Pohdinta**

### **4.1 Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten lisääntyminen vuonna 2015**

Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla nähtiin uusien MRSA-tapausten lukumäärässä selvä lisääntyminen alkaen vuodesta 2015. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien määrää Suomessa ei ole tilastoitu, minkä vuoksi ilmaantuvuutta suhteessa väkimäärään ei kuitenkaan voida arvioida. Kuten koko Eurooppaan, myös Suomeen tuli noin vuonna 2015 suuri määrä



turvapaikanhakijoita. Kuten johdannossa mainittiin, Suomen sisäministeriön mukaan 2000-luvulla turvapaikanhakijoiden määrä on vaihdellut 1500 ja 6000 välillä, kunnes vuonna 2015 turvapaikanhakijoiden määrä oli yhteensä 32476 (24). Näin ollen väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien määrässä oletettavasti tapahtui suuri nousu, minkä mukana myös MRSA-kokonaismäärä heillä nousi merkittävästi. Lisäksi väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla uusien MRSA-tapausten yleisimmissä spa-tyypeissä on havaittavissa selvä muutos vuoden 2015 kohdalla ja sen jälkeen. Esimerkiksi ennen vuotta 2015 spa-tyyppiä t304 löytyi vain yksittäisiä tapauksia väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien uusissa MRSA-tapauksissa. Kuitenkin vuoden 2015 jälkeen t304 absoluuttiset ja suhteelliset määrät lisääntyivät erittäin runsaasti. Lisäksi ennen vuotta 2015 väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien yleisimpien spa-tyyppien absoluuttiset määrät eivät lisääntyneet vuonna 2015 ja sen jälkeen, vaikka kaiken kaikkiaan uusien todettujen MRSA tapauksien määrä moninkertaistui muutamassa vuodessa. Esimerkiksi spa-tyyppejä t002 ja t008 on joka vuosi esiintynyt väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla noin 0–4 kappaletta. Jos sama populaatio, joka ennen vuotta 2015 olisi vain merkittävästi lisääntynyt, myös näiden edellä mainittujen spa-tyyppien absoluuttinen määrä olisi pitänyt nousta samassa suhteessa ja toisaalta spa-tyypin t304 osuus ei olisi pitänyt lisääntyä niin paljoa. Näin ollen voidaan ajatella, että vuonna 2015 tapahtunut selvä nousu väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien uusien MRSA-tapausten esiintyvyydessä on täytynyt selittyä jollain ulkopuolisella tapahtumalla. Suomessa tavanomaisesti esiintyvien väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten määrä todennäköisesti ei ole lisääntynyt, vaan Suomeen on tullut uusi populaatio väliaikaisen henkilötunnuksen omaavia henkilöitä, joilla on oma tyypillinen MRSA spa-tyyppiprofiilinsa.

Pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden yleisimmistä lähtömaista on todella rajallisesti saatavilla tietoa MRSA-esiintyvyydestä ja vielä vähemmän eri spa-tyyppien esiintyvyydestä ja yleisyydestä. Lisäksi, kuten kappaleessa 1.4 mainittiin, pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden keskuudessa tapahtuu mikrobilääkeresistenttien bakteerien tartuntoja matkan aikana. Näin ollen, vaikka

lähtömaista olisi saatavilla pätevää spa-tyyppitietoa, sen vertailu tässä tutkimuksessa saatuihin tuloksiin ei todennäköisesti olisi kovinkaan hyödyllistä.

Vuonna 2017 Tilastokeskuksen mukaan Suomessa miesten keski-ikä oli 41,3 vuotta ja naisten 44,0 vuotta (31). Näin ollen Suomen kantaväestöllä uusia MRSA-tapauksia todetaan keskimääräistä vanhemmilla henkilöillä, kun taas väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla uusia MRSA-tapauksia todetaan huomattavasti keski-ikää nuoremmilla. Turvapaikanhakijat ja pakolaiset ovat tietenkin hyvin valikoitunut joukko, mikä selittänee ainakin valtaosan selvästi nuoremmasta keski-ikästä näytteenottohetkellä väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla henkilöillä. Lisäksi lähtömaan väestörakenne voi poiketa hyvinkin paljon Suomen väestörakenteesta. Tällöin voi ymmärrettävästi tulla suurelta näytävä ero keski-ikään ja mediaani-ikään, vaikka ne myötäilisivätkin lähtömaan vastaavia lukuja.

Maahanmuuttoviraston mukaan vuosina 2015–2017 turvapaikanhakijoista 78,0 % oli miehiä (25). Kuten taulukosta 1 voidaan nähdä, vuosina 2015–2017 väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksista 52 % todettiin miehillä. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavat ovat pääosin turvapaikanhakijoita, joten ero on huomattavan suuri. Pakolaiset ja turvapaikanhakijat ovat pääasiassa kohtalaisen nuoria, jolloin usein sairaalahoitojen tarve on pienempi. Tällöin he eivät altistu niin usein tilanteille, joissa näytteitä otettaisiin. Raskaana olevat naiset käyvät kuitenkin usein neuvolassa, jossa heiltä tarvittaessa otetaan MRSA-näytteet. Tämä voi ainakin osittain selittää miksi naisilla todetaan suhteessa niin paljon enemmän MRSA-tapauksia väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla.

## **4.2 Kantaväestön spa-tyyppi t223**

Spa-tyypillä t223 nähtiin selvästi muista poikkeava ikäjakauma vakituisen henkilötunnuksen omaavien uusissa MRSA-tapauksissa. Vakituisen henkilötunnuksen omaavilla kaikkien tapausten keski-ikä oli aiemmin mainittu

57,0 vuotta. Spa-tyypillä t223 kuitenkin keski-ikä oli vain 28,7 vuotta koko tarkastelujaksolla. Kuten kappaleessa 3.4.1 ja kuviossa 5 käsiteltiin, kyseinen spa-tyyppi vaikutti painottuvan vahvasti vastasyntyneisiin ja vauvaikäisiin sekä 20–39 vuotiaisiin naisiin. Aiemmissa tutkimuksissa muualla Euroopassa spa-tyypin t223 on havaittu olevan selvästi yleisin spa-tyyppi vastasyntyneiden MRSA-infektioissa ja oireettomissa kolonisaatioissa (32, 33). Vastasyntyneet saavat MRSA-kolonisaation todennäköisimmin heidän äidiltään synnytyksessä tai mahdollisen sairaalahoitjakson aikana sairaalasta. Spa-tyypin t223 kohdalla saadut tulokset sopivat siis hyvin aiemmin tehtyihin havaintoihin kyseisestä spa-tyypistä.

### **4.3 Suomen spa-tyypijakauma verrattuna Eurooppaan**

Euroopassa spa-tyyppien t032, t008 ja t002 on havaittu olevan kolme yleisintä spa-tyyppiä (22). Kuten kappaleessa 3.4 käsiteltiin ja taulukosta 4 voidaan nähdä, Suomessa näyttäisi siis olevan muuten vastaavanlainen spa-tyyppi profiili yleisimpien tyyppien osalta, paitsi että spa-tyyppiä t172 ja t067 esiintyy huomattavasti muita maita enemmän. Spa-tyyppi t067 on aiemmin aiheuttanut Suomessa laaja-alaisen epidemian Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä alkaen vuonna 2001, joka sittemmin on saatu kuriin (34). Tätä ennen sen on kuvattu esiintyneen merkittävässä määrin ainoastaan espanjalaisissa sairaaloissa (23).

### **4.4 Spa-tyypit t304 ja t386**

Uusien MRSA-tapausten spa-tyypeillä t304 ja t386 nähtiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio vakituisen ja väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien henkilöiden välillä. Ennen vuotta 2015 spa-tyyppi t304 oli erittäin harvinainen molemmissa tarkastelluissa ryhmissä. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla absoluuttiset ja suhteelliset määrät lähtivät kuitenkin selvään laskuun vuonna 2017, kun taas vakituisen henkilötunnuksen omaavilla ne jäivät koholle. Vastaava ilmiö oli nähtävissä myös spa-tyypillä t386. Kyseisten spa-tyyppien kohdalla

korrelaatiosta ei voida vetää suoria johtopäätöksiä etenkin näin rajallisella aineistolla. Selvä ajallinen yhteys ja korrelaatio tutkittujen populaatioiden välillä antaa kuitenkin syytä epäillä 2015 tapahtunutta suurta pakolaiskriisiä ainakin osasyyliseksi näin nopeasti ja radikaalisti muuttuneeseen spa-tyyppiprofiiliin vakituisen henkilötunnuksen omaavien uusissa MRSA-tapauksissa. Tulosten perusteella lisätutkimus aiheesta on varmasti aiheellista. Vakituisen henkilötunnuksen omaavilla vuonna 2017 spa-tyyppi t304 oli kuitenkin jo viidenneksi yleisin spa-tyyppi uusissa MRSA-tapauksissa, kun ennen vuotta 2015 sitä esiintyi vain hyvin pienissä määrin.

## 4.5 Tutkielman rajoitteet

Kokonaismäärinä MRSA-tapauksia oli aikajaksolla 2009–2017 todella paljon, yhteensä 12161. Nämä kuitenkin odotetusti painottuivat vahvasti vakituisen henkilötunnuksen omaaville. Väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapauksia ei lopulta ollut kovinkaan paljoa. Koko tarkastelujaksolla niitä oli 545 ja näistä suurin osa (76,3 %) vuosina 2015–2017. Näin ollen vuosittaiset analyysit ja vertailut väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien ja vakituisen henkilötunnuksen omaavien välillä oli erittäin haasteellista. Myöskin eri spa-tyyppejä saattoi esiintyä yhteensäkin aika vähän väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla. Jopa yleisimpien spa-tyyppien kohdalla lukumäärät jäivät kohtalaisen pieniksi eri vuosina. Näin ollen väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien spa-tyyppejä käsitellessä lukumäärät jäivät käytännössä aina harmillisen pieniksi. Etenkin yksittäisten spa-tyyppien ikä- ja sukupuolijakaumien tarkastelu väliaikaisen henkilötunnuksen omaavilla ei käytännössä onnistunut mielekkäästi. Yleisimpienkin spa-tyyppien kohdalla lukumäärät olisivat jääneet niin pieniksi, ettei sukupuoli- ja ikäjakaumasta olisi voinut vetää mitään johtopäätöksiä. Näin ollen muutamassa kohdassa on tarkoituksella jätetty pois käsittelystä väliaikaisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapaukset. Näin pienillä lukumäärillä kaavioita tehdessä virhemarginaalit ovat niin suuret, että kaaviot olisivat erittäin suurella riskillä aiheuttaneet ainoastaan turhia virheellisiä johtopäätöksiä.

Liian pienet kokonaismäärät MRSA-tapauksissa ja etenkin yksittäisissä spa-tyypeissä on vaikea haaste tämäntyyppisissä tutkimuksissa. Tilastollisesti pätevämpää materiaalia voisi saada esimerkiksi laajentamalla maantieteellistä aluetta kattamaan koko Pohjoismaat. Tämäkään menetelmä ei kuitenkaan ole ongelmaton, sillä MRSA:n eri spa-tyyppien tiedetään olevan vahvasti maantieteellisesti jakautuneita (16, 22, 35). Spa-tyyppien tiedetään jakautuvan maantieteellisesti Pohjoismaidenkin välillä ja jopa yksittäisten maiden sisällä (23, 36). Näin ollen materiaalin kasaamisessa joudutaan jatkuvasti tasapainottelemaan tulosten tarkkuuden ja tilastollisen merkitsevyyden välillä. Mitä tarkempia tuloksia halutaan, sitä vaikeampi niistä on saada tilastollisesti merkitseviä. Myöskään aikaikkunan suurentaminen ei auta ongelmaa, sillä kuten jo tässäkin tutkimuksessa todettiin, spa-tyyppijakaumat muuttuvat ajan myötä. Jotkut spa-tyypit yleistyvät vuosien mittaan ja toiset vähenevät.

Tutkielman aineistona oli MRSA-tapaukset, jotka olivat aiheuttaneet kliinisesti merkittävän infektion tai seulontanäytteet oli otettu aiemmin mainituin perustein. Tämä ei anna täysin todellista kuvaa Suomen MRSA spa-tyyppijakaumasta. Tarkemman kuvan saamiseksi pitäisi ottaa tutkimusta varten systemaattisesti seulontanäytteet tutkittavalta populaatiolta. Tämäntyyppinen tutkimus olisi kuitenkin erittäin kallis ja vaatisi kohtuuttoman suuren otoskoon.

Ikä- ja sukupuolijakaumat uusissa MRSA-tapauksissa ovat kohtalaisen alttiita virheelle näytteiden ottoindikaatioiden vuoksi. Kuten aiemmin mainittiin, turvapaikanhakijat ja pakolaiset ovat hyvin valikoitunut joukko, jolloin ikäjakauma ymmärrettävästi jää kantaväestöä nuoremmaksi. Toisaalta myös vakituisen henkilötunnuksen omaavien MRSA-tapausten ikäjakauma on vinoutunut. Näytteet otetaan vain, mikäli potilaalla on kliininen infektio, potilas on lähiaikoina ollut ulkomailla tai tarvittaessa näytteet voidaan ottaa neuvolassa. Ikääntyneet käyttävät nuorempia enemmän terveyspalveluita, jolloin he myös altistuvat enemmän MRSA-kannoille. Toisaalta koska he myös ovat enemmän sairaaloissa, heiltä todennäköisemmin otetaan MRSA-näytteet. Lisäksi ikääntyneiden hoivakotien tiedetään olevan otollisia paikkoja MRSA:n leviämiseksi (9). Kuten

aiemmin mainittiin, myös neuvoloissa voidaan ottaa MRSA-näytteet tarvittaessa. Tämä saattaa ainakin osittain selittää nuorilla naisilla nähdyn kohtalaisen suuren MRSA-tapausten lukumäärän verrattuna vastaavan ikäisiin miehiin.

#### **4.6 Johtopäätökset ja jatkotutkimuksen tarve**

Tulosten perusteella voidaan sanoa, että vuonna 2015 tapahtui selvä muutos Suomen kantaväestön uusien MRSA-tapausten spa-tyyppijakaumassa. Muutos ei myöskään palautunut entiselle tasolle, vaan ainakin vielä vuonna 2017 muutos oli havaittavissa. Syitä tälle voi olla monia, mutta ainakin osasyllisenä voidaan pitää vuonna 2015 tapahtunutta suurta lisääntymistä turvapaikanhakijoiden määrissä.

Kuten aiemmin mainittiin, tartuntatautirekisteri yhdistää samalta henkilöltä otetut MRSA-näytteet henkilötunnuksen perusteella. Jos kuitenkin alkuun henkilöllä ei ole ollut henkilötunnusta ja hänellä on todettu MRSA, se tallentuu nimen ja syntymäajan mukaan tartuntatautirekisteriin yhdeksi tapaukseksi. Jos kyseinen henkilö kuitenkin jää Suomeen asumaan, hän saa vakituisen henkilötunnuksen. Tällöin jos kyseiseltä henkilöltä sitten otetaan uusi MRSA-näyte, se tallentuu uutena tapauksena tartuntatautirekisteriin. Tartuntatautirekisteri ei pysty yhdistämään uutta henkilötunnusellista MRSA-tapausta vanhaan tapaukseen, jossa on vain nimi ja syntymäaika. Näin ollen, jos useat turvapaikanhakijat, joilla on todettu MRSA saavat vakituisen henkilötunnuksen, voi tilastoissa näyttää siltä, että kantaväestöllä kyseiset MRSA-tapaukset olisivat lisääntyneet. Aiheesta olisikin syytä tehdä lisätutkimusta esimerkiksi niin, että tarkastelisi tässä tutkimuksessa huomiota herättäneitä spa-tyyppejä vakituisen henkilötunnuksen omaavilla ja katsoisi onko esiintyvyydessä havaittavissa merkittävää eroa syntymämaan perusteella. Tällöin voisi saada parempaa arviota siitä, onko Suomen tyypillisistä spa-tyypeistä poikkeavat spa-tyypit lisääntyneet myös kantaväestössä vai johtuuko tässä tutkimuksessa havaittu muutos pelkästään turvapaikanhakijoiden saamista vakituisista henkilötunnuksista.

Nyt viimevuosina on lisääntyvissä määrin tullut tutkimuksia pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden vaikutuksista mikrobilääkeresistenttien mikrobien leviämiseen. Aiheesta olisi kuitenkin tarpeen saada vielä runsaasti lisää tutkimusta. Vuoden 2015 pakolaiskriisin vaikutuksia on vielä nyt vaikea arvioida. Ajallisesti tapahtumasta ei ole vielä kulunut kovinkaan kauaa, joten pitkäkestoisia vaikutuksia ei vielä pysty sanomaan. Esimerkiksi vielä jää nähtäväksi jääkö spa-tyypit t304 ja t386 yleisiksi Suomen kantaväestön uusissa MRSA-tapauksissa, vai laskeeko niiden osuus vuotta 2015 edeltäneelle tasolle. Mikrobilääkeresistenttien mikrobien esiintyvyydestä olisi tärkeää saada tietoa myös pakolaisten ja turvapaikanhakijoiden lähtömaista sekä pakolaisleireiltä ja vastaanottokeskuksista. Pakolaisleireiltä ja vastaanottokeskuksista onkin jo enenevissä määrin tehty tutkimuksia, mutta lisää vielä tarvittaisiin laajemman kokonaiskuvan ymmärtämiseksi ja pitävämpien johtopäätösten vetämiseksi. MRSA:n eri spa-tyyppien selvän maantieteellisen jaottuneisuuden vuoksi muualla maailmassa tehtyjä analyysejä spa-tyyppijakaumista on vaikea yleistää Suomen tilanteeseen.

#### **4.7 Eettiset kysymykset**

Tutkielman aineisto on saatu rekisteristä, joten tutkielmassa ei ole kerätty näytteitä tai oltu yhteydessä näytteitä antaneisiin henkilöihin. Tutkielmassa ei ole käsitelty lainkaan potilastietoja tai henkilötunnuksia. Analysoitavissa tiedoissa ei ole ollut henkilötietoja tai muuta tietoa, josta MRSA-näytteen antaneet henkilöt olisivat tunnistettavissa. Tietoja on myös käsitelty huolellisesti tietoturvaohjeiden mukaisesti. Tietoihin eivät ole ulkopuoliset päässeet käsiksi eikä tietoja ole näytetty ulkopuolisille. Näin ollen itse aineistoon liittyen tutkielman aikana ei ole ollut eettisiä haasteita. Tutkielman tuloksia ei ole myöskään raportoitu ennenaikaisesti ulkopuolisille henkilöille. Itse tutkielma on toteutettu kokonaisuudessaan tutkimuseettisen neuvottelukunnan hyvien tieteellisten käytäntöjen mukaisesti (37).

## Lähdeluettelo

1. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? Trends in Microbiology. 2001;9(12):605-10.
2. Lowy FD. Staphylococcus Aureus Infections. The New England Journal of Medicine. 1998 Aug 20;;339(8):520-32.
3. Reddy PN, Srirama K, Dirisala VR. An Update on Clinical Burden, Diagnostic Tools, and Therapeutic Options of *Staphylococcus aureus*. Infectious diseases. 2017;10:1179916117703999.
4. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. Annual Review of Biochemistry. 2015 Jun 2;;84:577-601.
5. Timothy J. Foster. The *Staphylococcus aureus* "superbug". The Journal of Clinical Investigation. 2004;114(12):1693-6.
6. Sara E. Cosgrove, George Sakoulas, Eli N. Perencevich, Mitchell J. Schwaber, Adolf W. Karchmer, Yehuda Carmeli. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases. 2003 Jan 1;;36(1):53-9.
7. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. Critical care (London, England). 2017 Aug 14;;21(1):211.
8. Bal AM, David MZ, Garau J, Gottlieb T, Mazzei T, Scaglione F, et al. Future trends in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: An in-depth review of newer antibiotics active against an enduring pathogen. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2017 Sep;10:295-303.
9. Dorothea Nillius, Lutz von Müller, Stefan Wagenpfeil, Renate Klein, Mathias Herrmann. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Saarland, Germany: The Long-Term Care Facility Study. PLoS One. 2016 Apr 1;;11(4):e0153030.
10. Otto M. Community-associated MRSA: What makes them special? International Journal of Medical Microbiology. 2013;303(6):324-30.
11. Huang, Vanthida|Cheung, Chrissy M.|Kaatz, Glenn W.|Rybak, Michael J. Evaluation of dalbavancin, tigecycline, minocycline, tetracycline, teicoplanin and vancomycin against community-associated and multidrug-resistant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009;35(1):25-9.
12. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2013; 13:43-54.



13. Di Ruscio F, Bjørnholt JV, Larssen KW, Leegaard TM, Moen AE, de Blasio BF. Epidemiology and spa-type diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community and healthcare settings in Norway. *Journal of Hospital Infection*. 2017 Dec 28,.
14. Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sa-Leao R, van Dijk JM, Laurent F, et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Eurosurveillance*. 2013 Jan 24;;18(4):17-30.
15. Elina Jokinen, Laura Lindholm, Reetta Huttunen, Heini Huhtala, Risto Vuento, Jaana Vuopio, et al. Spa type distribution in MRSA and MSSA bacteremias and association of spa clonal complexes with the clinical characteristics of bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018 May 1;;37(5):937-43.
16. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard, Cees C, Spratt BG, Harmsen D, Frieh AW, et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: A molecular-epidemiological analysis. *PLOS MEDICINE*. 2010 Jan;7(1):e1000215.
17. Dag Harmsen, Heike Claus, Wolfgang Witte, Jörg Rothgänger, Hermann Claus, Doris Turnwald, et al. Typing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital Setting by Using Novel Software for spa Repeat Determination and Database Management. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003 Dec 1;;41(12):5442-8.
18. Relative global frequencies of spa-type occurrences [Internet]. [cited 8.8.2018]. Available from: <https://spa.ridom.de/frequencies.shtml>.
19. B. Strommenger, C. Bräulke, D. Heuck, C. Schmidt, B. Pasemann, U. Nübel, et al. spa Typing of *Staphylococcus aureus* as a Frontline Tool in Epidemiological Typing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008 Feb 1;;46(2):574-81.
20. Larsson A-, Gustafsson E, Johansson PJH, Odenholt I, Petersson AC, Melander E. Epidemiology of MRSA in southern Sweden: strong relation to foreign country of origin, health care abroad and foreign travel. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33(1):61-8.
21. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
22. Parisa Asadollahi, Narges Nodeh Farahani, Mehdi Mirzaii, Seyed Sajjad Khoramrooz, Alex van Belkum, Khairollah Asadollahi, et al. Distribution of the Most Prevalent Spa Types among Clinical Isolates of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* around the World: A Review. *Frontiers in Microbiology*. 2018 Feb 12;;9:163.
23. Likitalo O, Lyytikäinen O, Lindholm L, Syrjänen J, Rintala E, Rantanen M, et al. MRSA:n epidemiologia jatkuvassa muutoksessa. *Suomen Lääkärilehti* 47/2016 VSK 71. 2016 "Nov 25, ":3009-14.

24. Sisäministeriö. Turvapaikanhakijat ja pakolaiset [Internet].; 2018 [cited 8.8.2018]. Available from: <https://intermin.fi/maahanmuutto/turvapaikanhakijat-ja-pakolaiset>.
25. Maahanmuuttovirasto. Turvapaikkahakemukset [Internet].; 2018 [updated 2.7.; cited 14.8.2018]. Available from: <http://tilastot.migri.fi/#applications/23330/49?start=540&end=551>.
26. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sánchez E, Otter JA, Norredam M, et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Jul;18(7):796-811.
27. Khawaja T, Kirveskari J, Johansson S, Väisänen J, Djupsjöbacka A, Nevalainen A, et al. Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria—a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017 Sep;23(9):673.e8.
28. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta. 2017.
29. Valtioneuvoston asetus väestötietojärjestelmästä, 128/2010. Säädetty 25.2.2010. <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20100128>, .
30. Maistraatit. Ulkomaalaisten rekisteröinti [Internet]. [cited 9.8.2018]. Available from: [http://www.maistraatti.fi/fi/Palvelut/kotikunta\\_ja\\_vaestotiedot/Ulkomaalaisten-rekisterointi/](http://www.maistraatti.fi/fi/Palvelut/kotikunta_ja_vaestotiedot/Ulkomaalaisten-rekisterointi/).
31. Tilastokeskus. Väestö, väestön ikärakenne [Internet].; 2018 [updated 4.4.; cited 8.8.2018]. Available from: [https://www.tilastokeskus.fi/tup/suoluk/suoluk\\_vaesto.html](https://www.tilastokeskus.fi/tup/suoluk/suoluk_vaesto.html).
32. Daniela M Geraci, Mario Giuffrè, Celestino Bonura, Domenica Matranga, Aurora Aleo, Laura Saporito, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization: A Three-Year Prospective Study in a Neonatal Intensive Care Unit in Italy. *PLoS One*. 2014 Feb 1;9(2):e87760.
33. Giuffrè, Mario, MD, PhD|Amodio, Emanuele, MD, PhD|Bonura, Celestino, PhD, MSc|Geraci, Daniela M., PhD, MSc|Saporito, Laura, MD|Ortolano, Rita, MD|Corsello, Giovanni, MD|Mammaia, Caterina, MD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a level III neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. *AJIC: American Journal of Infection Control*. 2015;43(5):476-81.
34. Jokinen E, Laine J, Huttunen R, Arvola P, Vuopio J, Lindholm L, et al. Combined interventions are effective in MRSA control. *Infectious Diseases*. 2015 Jul 1;:801-7.
35. Piper Jenks, N.|Pardos de la Gandara, M.|D'Orazio, B.M.|Correa da Rosa, J.|Kost, R.G.|Khalida, C.|Vasquez, K.S.|Coffran, C.|Pastagia, M.|Evering, T.H.|Parola, C.|Urban, T.|Salvato, S.|Barsanti, F.|Coller, B.S.|Tobin, J.N. Differences in prevalence of community-associated MRSA and MSSA among U.S. and non-U.S. born populations in six New York Community Health Centers. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2016;14(6):551-60.

36. Larsen AR, Lindholm L, Haegmann S, Haraldsson G, Larsen KW, Enger H, et al. Surveillance of MRSA in the Nordic Countries. Unpublished data 2018.

37. Tutkimuseettinen neuvottelukunta. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitleminen Suomessa. 2012.